

 2. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Colrefuz, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29252

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Colrefuz

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mikrogram colchicin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 59 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

En hvid til offwhite, rund, 6 mm diameter, flad tablet med facetslebne kanter, præget med "0.5" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne*

* Colchicin er indiceret til behandling af akut urinsyregigt.
* Colchicin er indiceret til profylakse af urinsyregigtanfald under indledning af uratsænkende behandling.

*Voksne og pædiatriske patienter*

* Colchicin er indiceret til familiær middelhavsfeber (FMF) til profylakse af anfald og forebyggelse af amyloidose.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Urinsyregigt*

*Akut urinsyregigtanfald*

0,5 mg 2 til 3 gange daglig, muligvis med en initial dosis på 1 mg før det. Behandlingen skal seponeres, når det akutte anfald er overstået, eller tidligere, i tilfælde af gastrointestinale symptomer og ingen forbedring efter 2 til 3 dage.

I behandlingsforløbet må der ikke tages mere end 6 mg. Efter afslutning af et behandlingsforløb bør et andet forløb ikke påbegyndes inden for mindst 3 dage (72 timer).

Hvis diarré eller opkastning forekommer, skal Colrefuz seponeres omgående, eftersom disse kan være de første tegn på forgiftning.

*Profylakse af urinsyregigtanfald*

0,5-1 mg pr. dag (tages om aftenen).

*Pædiatrisk population*

Colrefuz bør ikke anvendes til børn og unge.

*Særlige grupper*

Samtidig administration af colchicin sammen med flere andre lægemidler, oftest hæmmere af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoprotein har vist at øge risikoen for colchicin-toksicitet. Hvis en patient har modtaget samtidig behandling med en moderat eller potent hæmmer af CYP3A4 eller med en hæmmer af P-glykoprotein, skal den maksimale dosis af oralt colchicin mindskes og overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med mild til moderat nyresygdom, er dosis 0,5 mg daglig, og dosis skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. Ved alvorlig nyresygdom, se kontraindikationer, pkt. 4.3 kontraindikationer.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Hos patienter med mild og moderat leversygdom er dosis 0,5 mg daglig, og dosis skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. Ved alvorlig leversygdom, se kontraindikationer, pkt. 4.3 kontraindikationer.

*Familiær middelhavsfeber*

Dosis kan gives som en enkelt dosis, eller doser på over 1 mg/dag kan opdeles og gives to gange daglig.

Colchicin dosis bør sættes op trinvist til maksimalt 3 mg/dag for at kontrollere sygdom hos patienter, som ikke klinisk reagerer på standarddosis. En stigning i den daglige dosis monitoreres tæt for bivirkninger. Omhyggelig monitorering er nødvendig ved nedsat nyre- eller leverfunktion. Hos disse patienter bør startdosis sættes ned med 50 % (f.eks. ≤1 mg/dag).

 *Voksne*

1 til 3 mg pr. dag.

*Pædiatrisk population*

Til pædiatrisk brug bør colchicin kun ordineres under supervision af en læge med den nødvendige viden og erfaring.

Der bør gives en startdosis oralt på basis af alder:

* 0,5 mg/dag hos børn under 5 år
* 1 mg/dag hos børn fra 5 til 10 år
* 1,5 mg/dag hos børn over 10 år

Hos børn med amyloid nefropati kan der være behov for højere daglige doser på op til 2 mg/dag.

Når der er behov for doser på 0,25 mg, f.eks. for at kontrollere sygdom hos patienter, som ikke responderer klinisk på en standarddosis, er tabletten på 0,5 mg og 1 mg ikke relevant.

Særlige grupper

Samtidig administration af colchicin sammen med flere andre lægemidler, oftest hæmmere af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)/P-glykoprotein, har vist at øge risikoen for colchicin-toksicitet. Hvis en patient har modtaget samtidig behandling med en moderat eller potent hæmmer af CYP3A4 eller med en hæmmer af P-glykoprotein, skal den maksimale dosis af oralt colchicin mindskes og overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin.

Patienter med nyresygdom

Hos patienter med mild til moderat nyresygdom, skal startdosis reduceres med 50 % (f.eks. ≤ 1 mg/dag), og dosis skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. Se kontraindikationer pkt. 4.3 vedrørende alvorlig leversygdom.

Patienter med leversygdom

Hos patienter med mild til moderat leversygdom, skal startdosis reduceres med 50 % (f.eks. ≤ 1 mg/dag), og dosis skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. Se kontraindikationer pkt. 4.3 vedrørende alvorlig leversygdom.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten synkes med et glas vand.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Patienter med bloddyskrasier
* Patienter med svært nedsat nyrefunktion
* Patienter med svært nedsat leverfunktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Colchicin er potentielt toksisk, så det er vigtigt ikke at overskride den dosis, der er ordineret af en læge med den nødvendige viden og erfaring.

Colchicin har et smalt terapeutisk vindue. Administrationen bør ophøre, hvis der opstår toksiske symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerte, diarré.

Hvis patienterne udvikler tegn eller symptomer, der kunne indicere en blodcelledyskrasi, f.eks. feber, stomatitis, ondt i halsen eller længerevarende blødning, bør behandling med colchicin ophøre omgående, og der bør straks foretages en fuldstændig hæmatologisk undersøgelse.

Der rådes til forsigtighed i tilfælde af:

* Nedsat lever- eller nyrefunktion
* Kardiovaskulær sygdom
* Gastrointestinale lidelser
* Ældre og svækkede patienter
* Patienter med unormale blodtællinger

Colchicin kan medføre alvorlig knoglemarvsdepression (agranulocytose, aplastisk anæmi, trombocytopeni). Forandringer i blodtællinger kan være gradvise eller meget pludselige. Særligt aplastisk anæmi har en høj dødelighed. Periodiske kontroller af blodtællinger er essentielt. Hvis der forekommer hudabnormiteter (petekkier), bør blodtællingen kontrolleres omgående.

Makrolider, CYP3A4-hæmmere, ciclosporin, HIV-proteasehæmmere, calciumkanal­blokkere og statiner kan forårsage klinisk signifikante interaktioner med colchicin, som kan føre til colchicininduceret toksicitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af P-gp-hæmmere og/eller stærke CYP3A4-hæmmere vil øge colchicin-eksponeringen, som kan føre til colchicin-induceret toksicitet inklusive dødsfald. Hvis behandling med en P-gp hæmmer eller en stærk CYP3A4-hæmmer er nødvendigt hos patienter med normal nyre- og/eller leverfunktion, anbefales en reduktion i colchicin-dosis (se pkt. 4.2 og pkt. 4.5), og patienter skal overvåges nøje for bivirkninger i forbindelse med colchicin. For patienter med svækket nyre- eller leverfunktion skal kombinationen af colchicin og P-gp-hæmmere og/eller kraftige hæmmere af CYP3A4 undgås, hvis det på nogen måde er muligt, eftersom det kan være vanskeligt at forudsige og kontrollere systemisk eksponering over for colchicin. I de særlige tilfælde, hvor det kan være fordelagtigt at fortsætte med colchicin, når der startes på P-gp-hæmmere og/eller stærke hæmmere af CYP3A4, på trods af den potentielle risiko for overdosis, skal signifikante dosisreduktioner af dosis med colchicin og nøje klinisk overvågning anvendes

Langvarig anvendelse af colchicin kan være forbundet med mangel på B12-vitamin.

*I tilfælde af at colchicin anvendes til akut urinsur gigt eller som profylakse i behandlingen af et urinsyregigtanfald under indledning af uratsyrenedsættende behandling*

Patienter bør informeres grundigt om de potentielle risicii forbindelse med en eventuel graviditet og om de præventive forholdsregler, der skal følges. Kvindelige patienter skal anvende effektive præventionsmidler under og i mindst tre måneder efter seponeringen af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.6). På grundlag af bekymringer vedrørende en potentiel beskadigelse af sædceller (se pkt. 5.3) må mandlige patienter ikke få børn under og i mindst tre måneder efter afbrydelse af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.6).

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ikke langtidssikkerhedsdata hos pædiatriske patienter. Anvendelse af colchicin hos børn er primært indiceret for indikationen familiær middelhavsfeber.

Hjælpestoffer

*Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner med andre lægemidler er kun sparsomt eller slet ikke dokumenteret. Set i lyset af typen af bivirkninger bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler, som kan påvirke blodtællingen eller har en negativ indvirkning på lever- og/eller nyrefunktionen.

Desuden kan stoffer som cimetidin og tolbutamid reducere colchicins metabolisering, og derved stiger plasmaniveauerne af colchicin.

Colchicin er både et substrat for CYP3A4 og transportproteinet P-gp. Ved tilstedeværelsen af CYP3A4- eller P-gp-hæmmere kan koncentrationen af colchicin i blodet stige. Toksicitet, inklusiv fatale tilfælde, er rapporteret ved samtidig brug af hæmmere som f.eks. makrolider (clarithromycin og erythromycin), ciclosporin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, HIV protease hæmmere, calciumkanalantagonister så som verapamil og diltiazem (se pkt. 4.4).

Grapefrugtjuice kan øge plasmaniveauer af colchicin. Grapefrugtjuice bør derfor ikke tages sammen med colchicin.

Hvis behandling med en P-gp-hæmmer (f.eks. ciclosporin, verapamil eller quinidin) eller stærk CYP3A4-hæmmer (f.eks. ritonavir, atazanavir, indinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol eller ketaconazol) er nødvendig hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion, kan justering af colchicindosis være nødvendig. Samtidig brug af sådanne hæmmere og colchicin bør undgås hos patienter med nyre- eller leverskade (se pkt. 4.4).

Reversibel malabsorption af cyanocobalamin (vitamin B12) kan være induceret af en ændret funktion af tarmslimhinden.

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges, når colchicin kombineres med statiner, fibrater, ciclosporin eller digoxin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet
Dyreforsøg har påvist, at administration af colchicin kan påvirke spermatogenesen negativt (se pkt. 5.3). Der kendes sjældne tilfælde af reversibel oligospermi og azoospermi hos mænd i litteraturen.

*I tilfælde af at colchicin anvendes i behandlingen af familiær middelhavsfeber (FMF)*

Da forløbet af FMF uden behandling også kan føre til infertilitet, bør anvendelse af colchicin afvejes med de potentielle risici og kan overvejes, hvis der findes kliniske tegn på, at behandling er nødvendig.

*I* *tilfælde af at colchicin anvendes i behandlingen af akut urinsur gigt eller som profylakse i behandlingen af et urinsyregigtanfald under indledning af uratsyrenedsættende behandling*Mandlige patienter bør ikke blive fædre til et barn under og i mindst 6 måneder efter seponeringen af behandlingen med colchicin (se pkt. 4.4). Hvis graviditet imidlertid forekommer inden for denne tidsperiode, skal der gives genetisk rådgivning.

Graviditet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

*I tilfælde af at colchicin anvendes i behandlingen af FMF*

En moderat mængde data fra gravide kvinder med FMF indikerer, at der ikke opstår misdannende eller føtal/neonatal toksicitet på grund af colchicin. Da forløbet af ubehandlet FMF også kan indvirke negativt på graviditeten, skal brugen af colchicin under graviditet afvejes mod de potentielle risici og kan overvejes, hvis der findes kliniske tegn på, at behandling er nødvendig.

*I tilfælde af at colchicin anvendes i behandlingen af akut urinsur gigt eller som profylakse i behandlingen af et urinsyregigtanfald under indledning af uratsyrenedsættende behandling*

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af colchicin til gravide kvinder med urinsur gigt. Som en sikkerhedsforanstaltning bør anvendelse af colchicin hos denne patientpopulation og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender effektive svangerskabsforebyggende midler undgås, og må kun overvejes hvis andre muligheder, herunder NSAID’er og glukokortikoider ikke er relevante. Kvindelige patienter skal anvende effektive svangerskabsforebyggende midler under og i mindst tre måneder efter seponering af behandling med colchicin (se pkt. 4.4). Hvis graviditet imidlertid forekommer inden for denne tidsperiode, skal der gives genetisk rådgivning.

Amning

Colchicin/metabolitter findes hos nyfødte/spædbørn, der ammes af kvinder i behandling. Der foreligger utilstrækkelig information om colchicins virkning hos nyfødte/spædbørn. Colchicin bør ikke anvendes til ammende kvinder med urinsur gigt. Hos ammende kvinder med FMF skal der tages en beslutning om, hvorvidt amning skal afbrydes, eller om behandlingen med Colrefuz skal seponeres/fravælges, mens fordelene ved amning for barnet og fordelene for kvinden ved behandlingen tages i betragtning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er ingen tilgængelig data vedrørende colchicins påvirkning på evnen til at køre eller betjene maskiner. Muligheden for sløvhed og svimmelhed bør dog overvejes.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger er set.
Hyppighederne er ukendt, medmindre de er anført under en af følgende klassifikationer:

Meget almindelig > 1/10
Almindelig > 1/100 og < 1/10
Ikke almindelig > 1/1000 og < 1/100
Sjælden > 1/10 000 og < 1/1000
Meget sjælden < 1/10 000

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

*Blod og lymfesystem*
Knoglemarvsdepression med agranulocytose og aplastisk anæmi.

*Nervesystemet*
Perifer neuritis, neuropati.

*Mave-tarm-kanalen*
Almindelig: mavesmerte, kvalme, opkastning og diarré.

*Lever og galdeveje*

Levertoksicitet.

*Hud og subkutane væv*

Alopecia, udslæt.

*Knogler, led, muskler og bindevæv*
Myopati og rhabdomyolyse.

*Det reproduktive system og mammae*

Amenoré, dysmenoré, oligospermi, azoospermi.

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Faryngolaryngeale smerter

*Metabolisme og ernæring*

Mangel på B12-vitamin

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ikke langtidssikkerhedsdata hos pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Colchicin har et smalt terapeutisk vindue og er ekstremt toksisk ved overdosering. Patienter med særlig toksicitetsrisiko er dem med nedsat nyre- eller leverfunktion, gastrointestinal sygdom eller hjertesygdom og patienter med meget høj alder.

Efter overdosis med colchicin bør alle patienter, selv ved manglende tidlige symptomer, henvises til omgående medicinsk undersøgelse.

*Klinisk*

Symptomer ved akut overdosis kan være forsinkede (i gennemsnit 3 timer): kvalme, opkastning, mavesmerte, blødende gastroenteritis, volumendepletion, unormale elektrolytter, leukocytose, hypotension i alvorlige tilfælde. Den anden fase med livstruende komplikationer udvikles 24 til 72 timer efter administration af lægemiddel: multisystemisk organdysfunktion, akut nyresvigt, konfusion, koma, ascenderende perifer motorisk og sensorisk neuropati, myokardiedepression, pancytopeni, arytmi, respirationssvigt, konsuptionskoagulopati. Dødsfald er ofte på grund af respirationsdepression og kardiovaskulær kollaps. Hvis patienten overlever, kan restitution være ledsaget af rebound leukocytose og reversibel alopecia, der starter omkring 1 uge efter den initiale indtagelse.

*Behandling*

Der er ingen tilgængelig antidot.

Elimination af toksiner ved maveskylning inden for 1 time efter akut forgiftning.

Overvej aktivt kul oralt hos voksne, der har indtaget mere end 0,1mg/kg kropsvægt inden for 1 time fra modtagelsen og ved indtagelse af enhver mængde hos børn inden for 1 time fra modtagelsen.

Hæmodialyse har ingen virkning (tilsyneladende højt distributionsvolumen). Tæt klinisk og biologisk monitorering på hospitalet.

Symptomatisk og understøttende behandling: respirationskontrol, opretholdelse af blodtryk og cirkulation, korrektion af væske og elektrolytforstyrrelser.

Den dødelige dosis varierer bredt (7 - 65 mg enkeltdosis) hos voksne, men er generelt omkring 20 mg.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod gigt, uden indvirkning på urinsyre­metabolismen. ATC-kode: M 04 AC 01.

Colchicins virkningsmekanisme til behandling af gigt er ikke fuldstændig kendt. Uratkrystaller er fagocyteres af leukocytter. Herved udløses inflammatoriske faktorer. Colchicin hæmmer disse processer. Andre egenskaber ved colchicin, f.eks. interaktion med mikrotubuli, kan også bidrage til dets virkning.

Virkningen indtræder ca. 12 timer efter oral administration og er maksimal efter 1 til 2 dage.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Colchicin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration. Maksimale plasmakoncentrationer opnås normalt efter 30 til 120 minutter.

Fordeling

Plasmaproteinbinding af colchicin er ca. 30 %. Det akkumuleres i leukocytter.

Elimination

Colchicin metaboliseres i leveren og derefter delvist via galden. Det udskilles i omfattende grad (80 %) i uomdannet form og som metabolitter i fæces, 10-20 % udskilles i urinen. Plasmahalveringstiden er 30-60 minutter og ca. 60 timer i leukocytter.

*Pædiatrisk population*

Ingen farmakokinetiske data er tilgængelige for børn.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Colchicin forårsager DNA-skader *in vitro,* og der er observeret kromosomafvigelser *in vivo*. Der foreligger ingen toksicitetsdata fra egen præklinisk forskning.

Dyreforsøg har vist, at colchicininduceret disruption af mikrotubulidannelse har en effekt på meiosen og mitosen. Efter eksponering for colchicin er der påvist reduceret sædcelletal, og der er påvist sædceller med unormal morfologi hos handyr. De doser, der er anvendt i disse forsøg, er betydeligt højere end den dosis, der ordineres til patienter. Høje doser af colchicin kan forårsage teratogenicitet og embryotoksicitet hos mus, rotter og kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Prægelatineret stivelse

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Hvid uigennemsigtig PVC/almindelig gennemtrykkelig aluminiumsfolie.

Blistre: 20, 30, 50 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 54081

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. april 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 2. januar 2025